Ueber die Beziehungen der Urikämie zur Gicht.

Eine Uebersicht über die bisherigen Theorien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Dr. phil. J. Bernfeld

aus Leipzig.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Emil Lehmann, Leipzig
Spezialdruckerei für Dissertationen
1914.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Leipzig. 18. Juni 1914.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. v. Strümpell.

Meiner lieben Frau.

Einleitung.

Unter Urikämie versteht man eine pathologische Anhäufung von Harnsäure bzw. deren Alkalisalzen im Blute.

Daß bei der Gicht die Harnsäure im Spiele ist, wissen wir schon seit Wollaston (1), der 1797 in den gichtischen Ablagerungen die im Jahre 1776 von dem berühmten Chemiker Scheele entdeckte Harnsäure nachwies.

Der Engländer Alfred Garrod (2) war es, der im Jahre 1848 auf den Zusammenhang zwischen Urikämie und Gicht hinwies und als erster Harnsäure im Blute Gichtkranker feststellte. Er ist so der Begründer der modernen Gichtlehre geworden.

Seine Untersuchungsmethode — die Fadenprobe — war noch recht primitiv. Einige Kubikzentimeter Blutserum wurden in einem flachen Uhrglas zusammen mit etwas 30%-iger Essigsäure bei niederer Temperatur einen Tag lang stehen gelassen. In dieser Zeit setzt sich etwa vorhandene Harnsäure an einen in das untersuchte Blutserum gelegten Leinwandsfaden in Gestalt feiner Kristalle an, die sich durch ihre charakteristische Form sowie chemisch mit Hilfe der bekannten Murexidreaktion identifizieren lassen.

Ungefähr fünfzig Jahre später, nachdem die analytischen Methoden inzwischen verbessert worden waren, gelang es verschiedenen Untersuchern, u. a. Weintraud (3) und Bloch (4), auch im Blute Gesunder bei purinhaltiger Ernährung Harnsäure nachzuweisen. Ja sogar bei purinfreier Ernährung fanden Linser und Sick (5), sowie Wiechowski (6) und Frank Harnsäure im Blut.

Auch zeigte es sich, daß bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen, die keinerlei Beziehungen zur Gicht haben, recht beträchtliche Harnsäuremengen im Blute vorhanden sein können. So fand z. B. Magnus-Levy (7) Harnsäure bei Leukämie, bei Pneumonie im Stadium der Lösung, bei Phthise, bei Bronchialkatarrh, bei Emphysem usw. Linser und Sick (8) fanden auch nach Röntgenbestrahlung Harnsäure im Blut.

Diese Harnsäurewerte zeigen sich aber nur vorübergehend, während das Gichtikerblut dauernd harnsäurehaltig ist. Nur die Blutharnsäure des Gichtikers führt zu Uratablagerungen. Es ist daher nicht daran zu zweifeln, daß die Urikämie ein wesentliches Moment der Gicht darstellt.

Die absoluten Harnsäurewerte sind auch bei der Gicht-Urikämie außerordentlich gering. Sie schwanken zwischen 30 und 80 Milligramm im Liter Blut, so daß man bei Untersuchungen von vielleicht 200 bis 300 Kubikzentimeter zur Verfügung stehenden Blutes höchstens auf 10 bis 20 Milligramm rechnen kann.

Bedenkt man noch, daß man es hier nicht mit wässrigen Lösungen, sondern mit komplizierten, zunächst auf umständlichem Wege zu separierenden Substanzen zu tun hat und daß auch die modernen Untersuchungsmethoden nach Salkowski-Ludwig und nach Krüger-Schmid technisch nicht ganz einfach sind, so wird man begreifen, daß die Harnsäurebestimmungen im Blute bisher noch nicht viel zur Klärung des Harnsäureproblems bei der Gicht beigetragen haben.

Auch die Deutung der erhaltenen Analysenresultate bereitet schon deswegen große Schwierigkeiten, weil die chemische Konstitution der Harnsäure, die erst Emil Fischer's (9) bahnbrechende Untersuchungen über die Puringruppe sichergestellt haben, recht kompliziert ist und

weil die Natur der Salze, welche die Harnsäure bildet, noch nicht genügend erforscht ist.

Noch weniger ist über die Physiologie der Harnsäure im menschlichen Organismus bis jetzt bekannt.

Bei den Vögeln weiß man, daß die Harnsäure in der Leber synthetisch aus Milchsäure und Ammoniak gebildet wird. Exstirpiert man nämlich Vögeln die Leber, so werden statt der Harnsäure Milchsäure und Ammoniak durch den Harn ausgeschieden. Beim Menschen nimmt man an, daß die Harnsäure aus den Kernnukleinen zerfallener Leukozyten entstehe, weil Vermehrung und größerer Zerfall von Leukozyten im Blute — z. B. bei Leukämie — von beträchtlich vermehrter Harnsäureausscheidung begleitet ist und weil beim Digerieren von Milzpulpa oder sogar von gekochtem wässrigen Milzextrakt bei Gegenwart von Sauerstoff Harnsäure gebildet wird.

So stößt die Beantwortung der Frage nach den Beziehungen der Urikämie zur Gicht auf fast unüberwindlich erscheinende Schwierigkeiten und so kommt es, daß wir 66 Jahre nach den grundlegenden Arbeiten Alfred Garrod's (2) noch immer keine allgemein befriedigende Erklärung über das Auftreten von Harnsäure bzw. harnsaurer Salze im Blute Gichtkranker besitzen.

Im Folgenden sind die in der Literatur bekannten Theorien über die Urikämie bei der Gicht zusammengestellt.

Die Reihenfolge ist keine chronologische; die vierzehn Theorien sind in folgenden Gruppen zusammengefaßt:

I. Anomalien des Harnsäurestoffwechsels,
II. Anomalien der Harnsäurelöslichkeit,
III. Anomalieu des Organismus,
IV. Toxische Wirkungen der Harnsäure.

Zusammenstellung der Theorien.

I.

Anomalien des Harnsäurestoffwechsels.

Brugsch und Schittenhelm (10):

„Die Gicht ist der Ausdruck einer ausgesprochenen Störung des ganzen fermentativen Systems des Purinstoffwechsels, die in einer verlangsamten Harnsäurebildung, verlangsamten Harnsäurezersetzung und verlangsamten Harnsäureausscheidung besteht und zu einer dauernden Anhäufung von Harnsäure im Blut, zur Urikämie führt."

Charcot (18):

„Infolge einer Funktionsstörung der Leber wird die Harnsäure in ihr im Uebermaß gebildet; wenn nun das Blut von der Leber aus mit Harnsäure gesättigt ist, soll diese im gegebenen Moment die Entwickelung des Gichtanfalles bewirken."

Kionka (12):

„Im Blute Gichtkranker entsteht Glykokoll aus Harnsäure. Das Glykokoll beschleunigt das Ausfallen des schwerer löslichen Monoalkaliurats aus dem löslichen Dialkaliurat."

Minkowski (17):

„Die Harnsäure ist im Blute und in den Gewebesäften als Nukleinsäureverbindung enthalten. Im normalen Organismus gibt diese Verbindung beim Passieren der Niere die Harnsäure ab, in pathologischen Fällen wird die Harnsäure von der Nukleinsäure festgehalten und erst in bestimmten Geweben abgespalten und abgelagert."

II.
Anomalien der Harnsäurelöslichkeit.

Roberts (19):

„Die Harnsäure ist im Blute und in den Gewebesäften als „Bi-Urat“ enthalten und setzt sich bei der Gicht als schwerer lösliches „Quadri-Urat“ (Heminatriumurat) ab.“

Gudzent (20):

„Die Harnsäure ist im Blute nur als Mononatriumurat vorhanden und zwar in zwei isomeren Formen, dem zuerst entstehenden löslicheren, aber unstabilen Laktamurat und dem stabilen, aber weniger löslichen Laktimurat. Durch Verschiedenheiten bei dem Uebergange der einen Form in die andere erklärt sich das pathologische Verhalten der Harnsäure bei der Gicht.“

Schade und Boden (21):

„Die Harnsäure ist im Blute nicht nur als ionisierbare Lösung, sondern auch in kolloidaler Form enthalten. Im Blutserum finden sich außer den Alkalien noch andere Substanzen, die durch eine Art von Schutzwirkung zur Stabilisierung des Harnsäurekolloids beitragen. In pathologischen Fällen wie bei der Gicht versagen die stabilisierenden Elemente, und die kolloidale Harnsäureform geht in die ionisierbare über, aus der leicht ein Auskristallisieren erfolgen kann.“

Salecker (22):

„Die Harnsäure ist im Blute ganz oder teilweise in einer Form enthalten, die sich mit unseren jetzigen Methoden nicht nachweisen läßt.“

III.
Anomalien des Organismus.

Garrod (1):

„Die Symptome der Gicht werden durch eine Anhäufung von Harnsäure im Blute hervorgerufen, die beim Passieren der Nieren zurückgehalten wird."

Garrod (2):

„Die Abnahme der Alkaleszenz des Blutes ist die Ursache des Auskristallisierens der Harnsäure bei der Gicht."

Cantani (23):

„Bei dem Entstehen der Gicht ist das Bindegewebe aktiv beteiligt; die Harnsäure wird im Knorpel und im periartikulären Gewebe (Ligamenten, Sehnen usw.) gebildet."

Umber (24):

„Es besteht eine gesteigerte Affinität der Gewebe znr Harnsäure, wodurch eine Retention der Harnsäure bedingt wird."

Roberts (19), Mendelsohn (25) und Strauss (26):

„Die Urate werden infolge eines abnorm hohen Gehalts der Gewebe an Kochsalz oder an Stoffwechselschlacken verschiedener Art in den Geweben niedergeschlagen."

IV.
Toxische Wirkungen der Harnsäure.

Ebstein (14):

„Die Harnsäure ist das typische Gift bei der menschlichen Gicht. Sie dringt in flüssiger Form als saures harnsaures Salz in die Gewebe, bringt diese zur Nekrose und kristallisiert in den abgestorbenen Gewebepartien als neutrales Urat aus."

I.

Anomalien des Harnsäurestoffwechsels.

Die Theorien von Brugsch und Schittenhelm, Charcot, Kionka und von Minkowski befassen sich mit dem Schicksal der Harnsäure im menschlichen Organismus, ihrer Bildung und Zerstörung, ihren Verbindungen und Abbauprodukten.

Nach diesen Autoren werden die gichtischen Erscheinungen hervorgerufen durch

1. Störungen des ganzen fermentativen Systems des Purinstoffwechsels (Brugsch und Schittenhelm),
2. Funktionsstörungen der Leber als Bildungsstätte der Harnsäure (Charcot),
3. Anomalien des Harnsäureabbaues — Glykokollbildung — (Kionka),
4. pathologisches Verhalten einer angenommenen Harnsäure-Nukleinsäurebindung (Minkowski).

Theorie Brugsch und Schittenhelm (10).

> Die Gicht ist der Ausdruck einer ausgesprochenen Störung des ganzen fermentativen Systems des Purinstoffwechsels, die in einer verlangsamten Harnsäurebildung, verlangsamten Harnsäurezersetzung und verlangsamten Harnsäureausscheidung besteht und zu einer dauernden Anhäufung von Harnsäure im Blut, zur Urikämie führt.

Bekanntlich wissen wir jetzt, daß die Harnsäure nicht, wie früher angenommen wurde, als unvollkommen oxydiertes Zwischenprodukt bei der Harnstoffbildung entsteht, sondern ausschließlich als ein Produkt des Nukleinstoffwechsels anzusehen ist, d. h. als ein Umsatzprodukt der in den Zell-

kernen enthaltenen Nukleoproteide, insbesondere der in dieser enthaltenen Nukleinsäure.

Diese Eiweißkörper werden nicht bis zu Ammoniak und Harnstoff abgebaut, sondern es entstehen die sogenannten Purinbasen Adenin und Guanin. Aus dem Guanin entsteht Xanthin, aus dem Adenin Hypoxanthin und dann weiter ebenfalls Xanthin, das schließlich in Harnsäure übergeführt wird. Alle diese Umsetzungen erfolgen unter der Einwirkung bestimmter Fermente, einer Nuklease, Oxydase usw.

Brugsch und Schittenhelm (10) nehmen auch noch eine fermentative Zersetzung der Harnsäure an, eine sogenannte „Urikolyse“ und sehen in einer Verzögerung dieser Urikolyse sowie in einer Minderleistung aller beim Nukleinumsatz beteiligten Fermente die wesentlichste Störung bei der Gicht.

Obwohl spätere Beobachtungen eine weitere Oxydation der Harnsäure im Organismus, eine Urikolyse, recht unwahrscheinlich machen, erhält diese „Fermenttheorie“ einen gewissen Rückhalt in den angeblichen Erfolgen der Radiumtherapie bei der Gicht.

Bei der Klärung der Frage nach der Art der physiologischen Wirkung der Radiumemanation konnte die zuerst entstandene Vermutung, daß es sich um bakterizide Effekte handele, experimentell nicht bestätigt werden. Dagegen konnte bewiesen werden, daß die Emanation die physiologischen Funktionen der Körperfermente durch Aktivierung wesentlich steigert. Diese Steigerung bezieht sich sowohl auf die autolytischen Fermente, d. h. diejenigen, welche die Selbstverdauung, die Resorption, die Zerteilung und Auflösung, die Autolyse von Krankheitsprodukten zustande bringen, als auch auf die Fermente des Stoffwechsels, die Diastase des Speichels, des Pankreas, des Serums und das Pepsin.

In logischem Zusammenhang mit dem Einfluß der Emanation auf den Stoffwechsel stehen die Erfahrungen, die Gudzent (11) bei seinen Versuchen über die therapeutische Beeinflussung der Gicht durch Emanation gemacht hat. In Gemeinschaft mit Löwenthal untersuchte Gudzent (11) das Verhalten des Purinstoffwechsels im menschlichen Organismus unter dem Einfluß der Emanation und fand bei sieben untersuchten Fällen sechsmal zum Teil ganz erhebliche Abweichungen der Harnsäure- bzw. Purinbasenwerte gegenüber den ohne Emanation behandelten Fällen.

Bei vierzehn auf ihren Purinstoffwechsel untersuchten Gichtkranken ließ sich feststellen, daß nach Behandlung mit Emanation im Emanatorium dreizehnmal die Harnsäure im Blut verschwunden war. Ohrtophi von Gichtkranken wurden kleiner und verschwanden in zwei Fällen vollständig.

Gudzent und Löwenthal glauben mit Recht, diese Beeinflussung der gichtischen Symptome durch die Annahme erklären zu dürfen, daß auch hier eine Aktivierung von Fermenten stattfindet, ähnlich wie beim autolytischen Ferment. Allerdings bereitet die Deutung dieser Beobachtungen insofern Schwierigkeiten, als ja beim Purinstoffwechsel nach der Theorie von Brugsch und Schittenhelm zwei entgegengesetzt wirkende Fermente angenommen werden müssen, ein harnsäurebildendes und ein harnsäurezerstörendes. Es wäre dann eigentlich zu erwarten, daß die Wirkung des Aktivierungsprozesses sich kompensiert. Man kann aber nach Analogie der Beobachtungen bei Störungen des Stoffwechsels damit rechnen, daß die beiden Fermente quantitativ verschieden beeinflußt werden.

So könnten die Resultate der Versuche von Gudzent und Löwenthal nicht nur zur wertvollen Bereicherung der therapeutischen Mittel bei Gicht dienen, sondern gleich-

zeitig zur Stützung der Fermenttheorie von Brugsch und Schittenhelm.

Die angeblichen therapeutischen Erfolge bei der Gichtbehandlung mit Radiumemanation sind von anderer Seite bestritten worden. Auch die Leipziger Medizinische Klinik — v. Strümpell — hat keine günstigen Resultate damit erzielt.

Theorie Charcot (18).

Infolge einer Funktionsstörung der Leber wird die Harnsäure in ihr im Uebermaß gebildet; wenn nun das Blut von der Leber aus mit Harnsäure gesättigt ist, soll diese im gegebenen Momente die Entwickelung des Gichtanfalles bewirken.

Außer Charcot denkt besonders Kionka (12), dessen Theorie auf Seite 16 besprochen wird, an eine Beteiligung der Leber bei der Entstehung der Gicht.

Auch Scudamore (13) weist auf einen Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und Gicht hin und behauptet, daß die Leber selten bei der Gicht gesund sei. Das braucht allerdings nur zu bedeuten, daß ebenso wie die Gicht zu Erkrankungen des Verdauungskanals Veranlassung gibt, bei derselben auch zunächst funktionelle Störungen der Lebertätigkeit zustandekommen können. So hatten schon ältere Beobachter darauf aufmerksam gemacht, daß vor den typischen Gichtanfällen und im Verlaufe der gichtischen Dyspepsien vorübergehende Leberschwellungen vorkommen. Von namhafter Seite sind sogar interstitielle Leberentzündungen zur Gicht in kausale Beziehung gebracht worden und Ebstein (14) fand verschiedene Fälle von hypertrophischer Leberzirrhose bei Gicht.

Nach den klinischen Symptomen der Gicht besteht so ein gewisser Grund, anzunehmen, daß Leberstörungen mit

Störungen in der Harnsäurebildung in engeren Beziehungen stehen, es ist aber damit doch durchaus nicht gesagt, daß die vermehrte Bildung der Harnsäure, und zwar seitens der Leber, ein bewiesenes, geschweige denn das allein mögliche Bindeglied zwischen der Gicht und den bei derselben vorkommenden krankhaften Symptomen ist.

Die Theorie Charcot's setzt mit Unrecht voraus, daß die Harnsäure im Organismus überhaupt in der Leber gebildet wird. Bewiesen ist dies nur für die Vögel und Reptilien. Aber theoretisch ist die Harnsäurebildung auch in der Leber des Säugetieres möglich. Es ist absolut sicher feststehend, daß sämtliche Purinbasen im tierischen Organismus zu Harnsäure umgesetzt werden; die Resultate systematischer Untersuchungen über die Einwirkung der verschiedensten Organextrakte auf die Purinbasen zeigen dies deutlich. Spitzer (15) bewies durch derartige Versuche, daß Hypoxanthin und Xanthin sich durch den Sauerstoff der Luft bei Anwesenheit gewisser sich in den Extrakten von Leber und Milz des Rindes findenden Substanzen zu Harnsäure oxydieren und daß auch aus Adenin und Guanin unter denselben Versuchsbedingungen Harnsäure entsteht, jedoch in scheinbar geringerem Umfang, wie aus den Oxypurinen. Auch Wiener (16) fand bei ähnlicher Versuchsanordnung, daß Hypoxanthin dem Leberauszug des Rindes zugesetzt, zu einer Bildung von Harnsäure führe.

Minkowski (17) weist darauf hin, daß die Anhäufung der Harnsäure bei der Gicht nicht die Folge einer einfachen Steigerung der Harnsäureproduktion sein könne. Wo eine solche Steigerung der Harnsäurebildung stattfindet, sei es exogen durch erhöhte Nukleinzufuhr in der Nahrung oder endogen durch vermehrten Zerfall von Kernsubstanzen, da finden wir stets auch eine Mehrausscheidung von Harnsäure

im Harn. Eine solche Mehrausscheidung findet sich aber im allgemeinen nicht bei der Gicht, vielmehr erscheint bei dieser die endogene Harnsäurebildung eher niedriger als bei Gesunden, und auch die exogen entstehende oder präformiert eingeführte Harnsäure wird bei Gichtikern nur langsam und weniger vollständig ausgeschieden als in der Norm.

Theorie Kionka (12).

Im Blute Gichtkranker entsteht Glykokoll aus Harnsäure. Das Glykokoll beschleunigt das Ausfallen des schwerer löslichen Monoalkaliurats aus dem löslichen Dialkaliurat.

Diese Theorie knüpft an die Versuche Frey's (27) an, der im Blute Glykokoll gefunden hatte. Kionka wiederholte diese Versuche und konnte auch mit anderen Methoden, als Frey zum Nachweis des Glykokolls benutzt hatte, Glykokoll im Blute nach Zusatz von Harnsäure feststellen. Abderhalden und Schittenhelm (28) wiesen diese vermeintlichen Glykokollbefunde energisch zurück.

Inzwischen war Wiener zu dem Resultate gelangt, daß der Abbau der Harnsäure über Glykokoll verliefe und Ignatowski (29) hatte die These aufgestellt, daß die Glykokollausscheidung eine regelmäßige Erscheinung bei gichtischen Erkrankungen sei.

Kionka hatte nun außerdem gefunden, daß Glykokoll bei schwach alkalischer Reaktion beschleunigend auf das Ausfallen saurer Urate aus Harnsäurelösungen wirkt und er kombinierte diese beiden Tatsachen zu der Vorstellung, daß das im Gichtikerblute entstehende Glykokoll das Auskristallisieren des schwer löslichen Monoalkaliurats begünstige. In diesem Sinee deutete er auch die vielfach bestätigte therapeutische Wirkung der Salizylpräparate bei der Gicht;

die Salizylsäure bindet das im Organismus vorhandene Glykokoll unb verhindert so dessen fällende Wirkung auf die Harnsäure.

Später modifizierte Kionka seine Theorie und schloß sich den neueren Anschauungen über die Entstehung des Glykokolls an. Mußte doch auch Wiener nach seinen Arbeiten mit Wiechowsky (30) zugeben, daß die Entstehung von Glykokoll aus Harnsäure sehr unwahrscheinlich sei. Dagegen blieb Hirschstein (31) auf Grund eigener Versuche der alten Anschauung treu; er nahm an, daß bei der Gicht infolge einer Insuffizienz der die Harnsäure ausscheidenden Kräfte diese im Blute zurückgehalten werde und dafür das intermediäre Abbauprodukt Glykokoll erscheine.

Der Theorie Kionka's widersprach auch Schittenhelm, nach dessen Ansicht das im Urin gefundene Glykokoll im wesentlichen seine Herkunft derjenigen Harnsäure verdanke, welche in die Nieren gelangt. Von der letzteren werde ein Teil unverändert ausgeschieden, der andere sofort zersetzt und zwar, solange normale Verhältnisse vorliegen, bis zum Harnstoff; sobald die Harnsäuremenge, welche an die Niere gelangt, steige, komme die Niere den an sie gestellten Anforderungen nicht mehr vollkommen nach und scheide einerseits eine vermehrte Menge Harnsäure aus, andererseits aber könne sie auch die Spaltung nicht mehr bis ans Ende durchführen und gebe darum das intermediäre Spaltprodukt Glykokoll unzersetzt an den Urin ab.

Ebenso hat Wohlgemuth (32) durch geeignete Versuche die Kionka'sche Theorie zu widerlegen gesucht. Er kam zu der Ueberlegung, daß, wenn die Theorie zutreffend wäre, und das im Blute kreisende Glykokoll zu einem Ausfall der Harnsäure führt, bei einem sehr zu Anfällen neigenden Gichtiker dadurch prompt ein Anfall ausgelöst werden

müßte, daß man sein Blut mit Glykokoll überschwemmt. Trotzdem er 45 Gramm Glykokoll auf einmal dem Kranken verabreichte, war der Effekt ein durchaus negativer.

Ueber die Berechtigung der Kionka'schen Theorie wird man erst entscheiden können, wenn einmal das Schicksal der im Organismus gebildeten Harnsäure im physiologischen und besonders auch im krankhaften Zustande genauer bekannt ist; vorläufig sind wir auch in dieser Frage lediglich auf Hypothesen angewiesen. Tatsache scheint es zu sein, daß zwischen dem Glykokoll und der bei Gicht eine so bedeutende Rolle spielenden Harnsäure irgendein Zusammenhang besteht.

Theorie Minkowski (17).

Die Harnsäure ist im Blute und in den Gewebesäften als Nukleinsäureverbindung enthalten. Im normalen Organismus gibt diese Verbindung beim Passieren der Niere die Harnsäure ab, in pathologischen Fällen wird die Harnsäure von der Nukleinsäure festgehalten und erst in bestimmten Geweben abgespalten und abgelagert.

Minkowski geht davon aus, daß gar kein bestimmter Grund zu der Annahme vorliege, daß die Harnsäure als Alkaliverbindung im Blute zirkuliere.

„In dem komplizierten Gemische, in welchem neben den verschiedenen Säuren und Basen die mannigfachsten Substanzen enthalten sind, die in ihren chemischen Verbindungen an Stelle von Säuren, von Basen oder von beiden zugleich treten können, dürfte die Harnsäure, welche keine Karboxylgruppen besitzt und nur sehr schwach saure Eigenschaften aufweist (— die Affinitäts- oder Dissoziationskonstante der Harnsäure K = 0,000151 ist nach Paul und His (33) zirka

zwölfmal schwächer als die der Essigsäure (K = 0,0018) —) und überdies in einer so geringen Konzentration im Blute enthalten ist, wohl kaum gerade nur die stärksten Alkalien für sich in Anspruch nehmen."

Minkowski baut seine Theorie auf der von ihm und Goto (34) gemachten Beobachtung auf, daß die Harnsäure im Reagenzglase ebenso, wie es Kossel (35) früher bereits für die Purinbasen gezeigt hatte, eine lockere Bindung mit Nukleinsäure eingeht.

Gegen diese Hypothese sprechen die Versuchsresultate von Schittenhelm und Bendix (36), denen es im Tierexperimente (Kaninchen) nicht gelang, durch gleichzeitige Injektion von reiner Nukleinsäure und reiner Harnsäure ins Blut eine vermehrte Harnsäureausscheidung im Urin hervorzurufen; auch konnte die Ablagerung der Harnsäure in den Nieren in keiner Weise durch die gleichzeitige Verabreichung von Nukleinsäure beeinflußt werden. Das eine wie das andere wirkt, in reichlicher Menge den Nieren durch das Blut zugeführt, schädigend auf diese und es ist auch darum nicht wohl denkbar, daß der physiologische Prozeß dieser Form der Ausscheidung gleichkommt. Auch die Angabe Weintraud's (37), daß er aus dem Aderlaßblute eines gesunden jungen Mannes, welcher tags zuvor Kalbsmilch verzehrt hatte, sieben Milligramm reine kristallinische Harnsäure gewinnen konnte, steht im Widerspruch zu Minkowski's Theorie. Dasselbe gilt für die Untersuchungen Bloch's (38), welcher nach Verfütterung von Nukleinsäure an gesunde und kranke Individuen regelmäßig Harnsäure im Blute nachweisen konnte. Wenn aber der Unterschied zwischen gesunden und gichtkranken Individuen darin bestehen würde, daß bei letzteren fällbare, schlecht gebundene, bei ersteren unfällbare, festgebundene Harnsäure im Blute

kreist, so dürfte doch bei gesunden Organismen nicht schon nukleinreiche Kost das Auftreten fällbarer Harnsäure im Blute hervorrufen!

Auch Soetbeer (39) hat auf diese Gegensätzlichkeit der Resultate Weintraud's und Minkowski's bereits hingewiesen.

Soviel wir jetzt wissen, ist die Hauptmenge der Nukleinsäure des Körpers in komplizierter organischer Bindung innerhalb der Zellkerne und zwar im Blute derer der Blutkörperchen festgelegt, während das Blutserum und die anderen Gewebsflüssigkeiten nur geringe Mengen und zwar auch in fester Bindung als Nukleoproteide führen. Ein Kreisen im Blute oder ein Vorhandensein in den Geweben von freier Nukleinsäure oder deren Spaltungsprodukte (außerhalb des Nukleinsäuremoleküls) ist bis heute durch nichts erwiesen.

Auch folgende Versuche von Brugsch (40) sprechen gegen das Vorhandensein von Nukleinsäure im Blute Gichtkranker: Bekanntlich findet sich auch bei der Leukämie Harnsäure im Blute und zwar sogar noch mehr als bei der Gicht. Warum kommt es nun bei der leukämischen Urikämie nicht ebenso wie bei der gichtischen zur Ablagerung von Uraten in den Geweben?

Bei der Leukämie enthält das Blut außer Harnsäure noch beträchtliche Mengen von Purinbasen, die bei der Gicht fehlen. Diese Purinbasen verhindern, wie Brugsch durch Experimente beweisen konnte, die Absorption der Harnsäure durch Knorpel, während Almagia (41) und auch Brugsch und Citron (42) gezeigt hatten, daß Knorpel aus Harnsäurelösungen nach Verlauf einiger Zeit die Harnsäure absorbiert, indem sich die Harnsäure in kristallinischen Nadeln als Urat im Knorpel ablagert. Bei seinen Versuchen

fand nun Brugsch, daß Harnstoff, Peptone und auch die Nukleinsäure die Absorption von Harnsäure durch Knorpel nicht verhindern können. Dieses Verhalten der Nukleinsäure spricht wohl gegen die von Minkowski angenommene Theorie der Harnsäure-Nukleinsäureverbindung bei der Gicht.

II.
Anomalien der Harnsäurelöslichkeit.

Die folgenden Theorien sehen in einer Abnahme der Löslichkeit der Blutharnsäure den Hauptgrund für das Entstehen der Gicht. Sie stehen in einem gewissen Widerspruche zu der experimentell erwiesenen Tatsache, daß das Gichtikerblut garnicht in Bezug auf die Harnsäure gesättigt ist (s. S. 37).

Das Ausfallen der Harnsäure bzw. ihrer Salze wird erklärt durch die Annahme der Existenz

1. eines „Quadri-Urates“ mit 1 Atom Alkali auf 2 Moleküle Harnsäure (Roberts),
2. eines leicht löslichen „Laktamurates“ und eines weniger löslichen „Laktimurates“ (Gudzent),
3. einer intermediären kolloidalen Harnsäureform (Schade und Boden).

Die Theorie Salecker hat in dieser Gruppe mit Aufnahme gefunden, obwohl sie gar keine positiven Vorschläge macht.

Theorie Roberts (19).

Die Harnsäure ist im Blute und in den Gewebesäften als „Bi-Urat“ enthalten und setzt sich bei der Gicht als schwerer lösliches „Quadri-Urat“ (Heminatriumurat) ab.

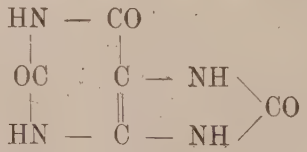
Unter dem „Bi-Urat“ versteht Roberts das sonst als Monourat bezeichnete Salz, also z. B. das Mononatriumurat $C_5H_3N_4O_3$. Na, in dem ein Atom Natrium auf ein Molekül Harnsäure kommt. Bei dem „Quadri“-Natriumurat würde ein Atom Natrium auf zwei Moleküle Harnsäure kommen, entsprechend der Formel $C_5H_3N_4O_3.Na.C_5H_3N_4O_3$.

Nun ist aber der geringen Menge Harnsäure gegenüber im Blute das Alkali d. h. die alkalisch reagierenden Salze der Phosphor- und Kohlensäure in großem Ueberschusse vorhanden und es ist daher anzunehmen, daß sich nicht ein saures Salz, wie es das Robert'sche Quadri-Urat darstellt, bilden wird, sondern stets das weniger saure, neutral reagierende Mononatrium-Urat.

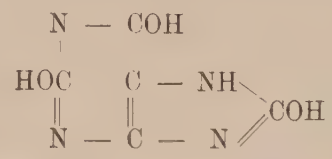
Theorie Gudzent (20).

Die Harnsäure ist im Blute nur als Mononatriumurat vorhanden und zwar in zwei isomeren Formen, dem zuerst entstehenden löslicheren, aber unstabilen Laktamurat und dem stabilen, aber weniger löslichen Laktimurat. Durch Verschiedenheiten bei dem Uebergange der einen Form in die andere erklärt sich das pathologische Verhalten der Harnsäure bei der Gicht.

Die Theorie Gudzent's knüpft an die Arbeiten Emil Fischer's (9) über die Konstitution der Harnsäure an, der auf die Möglichkeit hingewiesen hatte, daß zwei isomere bzw. tautomere Formen denkbar sind, die „Laktamform“,



in der die Wasserstoffatome mit den Stickstoffatomen verbunden sind und die „Laktimform“,



in der die Wasserstoffatome mit den Sauerstoffatomen verbunden sind.

Das Ausfallen der Urate in den Geweben führt Gudzent auf ihren Reichtum an Natriumionen zurück; nach den Gesetzen der physikalischen Chemie wird nämlich die Löslichkeit des Mononatriumurats durch die Gegenwart anderer Natriumsalze verringert.

Dieser Erklärungsversuch widerspricht den günstigen Erfahrungen der Alkalitherapie bei Gicht.

Nach den Versuchen von Gudzent kann man mit Radium die Umwandlung des leichter löslichen Salzes in das schwerer lösliche hemmen und sogar eine Rückverwandlung des schwer löslichen Laktims in das leichter lösliche Laktam erreichen. Diese Feststellungen bildeten die wissenschaftliche Grundlage der modernen Radiumbehandlung der Gicht.

Bisher hat Gudzent keine sicheren Beweise für das Vorliegen der angenommenen intramolekularen chemischen Umwandlungen beibringen können.

Bei der Nachprüfung der Gudzent'schen Versuche will Lazarus gefunden haben, daß das Mononatriumurat in gewöhnlichem Wasser genau so löslich sei wie unter der Einwirkung von Radiumemanation. Bei absolutem Ausschluß von Luftkeimen finde auch in Gegenwart größerer Mengen von Radium keine Zerlegung des harnsauren Natriums statt. Gudzent's Resultate seien nicht anders zu erklären, als daß bei seiner Versuchsanordnung keine Sterilität herrschte

und infolgedessen eine ständige Zersetzung des Mononatriums stattfand. Das Radium spiele bei den Emanationskuren physiologisch und physikalisch gar keine Rolle. Außerdem seien die Untersuchungen Gudzent's an wässrigen Lösungen angestellt und ohne weiteres auf Serum übertragen worden, während das Mononatriumurat in Serum sechzigmal schwerer löslich sei.

In dem heißen Kampfe, der um diese Frage entbrannte, traten Markwald, Maase u. a. auf Gudzent's Seite, während Bechhold, Ziegler, Kerb, Wiechowsky, Brugsch u. a. den Gegner unterstützten.

Theorie Schade und Boden (21).

Die Harnsäure ist im Blute nicht nur als ionisierbare Lösung, sondern auch in kolloidaler Form enthalten. Im Blutserum finden sich außer den Alkalien noch andere Substanzen, die durch eine Art von Schutzwirkung zur Stabilisierung des Harnsäurekolloids beitragen. In pathologischen Fällen wie bei der Gicht versagen die stabilisierenden Elemente, und die kolloidale Harnsäureform geht in die ionisierbare über, aus der leicht ein Auskristallisieren erfolgen kann.

Schade und Boden kamen zur Annahme einer kolloidalen Harnsäure bei ihren Versuchen über die Anomalie der Harnsäurelöslichkeit.

Es war schon lange bekannt gewesen, daß die Löslichkeit der harnsauren Salze nicht zeitlich konstant war, sondern, daß bei den frisch gelösten Alkalisalzen (Na-, K-, NH_4-Urat) anfänglich höhere Löslichkeitswerte gefunden wurden als später nach Stunden und Tagen.

Diese Beobachtung hatte auch andere Forscher beschäftigt

und z. B. Gudzent (s. S. 22) zur Annahme einer intramolekularen chemischen Umlagerung und der Existenz einer löslichen, instabilen Laktam- und einer wenig löslichen, stabileren Laktimform veranlaßt.

Schade und Boden griffen zunächst auf die Arbeiten von Lipowitz (43) über die Löslichkeit der Harnsäure in Lithiumkarbonat Li_2CO_3 zurück, der gezeigt hatte, daß 4 Teile Harnsäure von einer Lösung von 1 Teil Li_2CO_3 in 90 Teilen siedenden Wassers aufgenommen wurden. Lipowitz hatte also eine mehr als 4%ige Lithiummonourat-Lösung hergestellt, während nach Vicario (44) die „wahre Löslichkeit" des Lithiummonourates nur 0,276% betragen sollte. Das würde eine Löslichkeitsüberschreitung von ca. 1500% bedeuten.

Beim Abkühlen der übersättigten Lösungen entstand stets eine feste Gallerte, wie sie auch z. B. in den Arbeiten von His und Paul (45) über die Harnsäurelöslichkeit als störender Nebenbefund erwähnt werden.

Schade und Boden wiederholten nicht nur die Lipowitz'schen Versuche, sondern setzten sie auch mit anderen Alkalien fort und erzielten stets unter Einhaltung besonderer Bedingungen stark übersättigte Harnsäurelösungen und gallertartige Rückstände beim Abkühlen der Lösungen. Die Gallerten gingen dann allmählich in kristallinische Harnsäure über.

Mit diesen Versuchen zeigten also Schade und Boden nur, daß die schon vorher bekannten Erfahrungen über das Verhalten schwer löslicher Salze auch für die Harnsäure Geltung besitzen. Bei der Deutung dieser Ergebnisse gehen sie nun einen erheblichen Schritt weiter, indem sie glauben, den Zustand der übersättigten Harnsäurelösung mit der intermediären Bildung einer kolloidalen Ausfällungsform der Harnsäure erklären zu dürfen.

Sie beziehen sich dabei auf die physikochemischen Gesetze, daß von jedem beliebigen Stoff aus hinreichend konzentrierter Lösung bei genügend schneller Ausfällung die kolloidale Zustandsform zu erhalten sei und daß die so erhaltene Kolloidform ganz allgemein die intermediäre Zwischenstufe zwischen dem Lösungszustand und der kristallinischen Ausscheidung darstelle.

Einen exakten Nachweis der kolloidalen Natur ihrer übersättigten Harnsäurelösungen sind Schade und Boden bisher schuldig geblieben. Auch sprechen ihre Dialysierversuche, wie Lichtwitz (46) in einer Kritik der Arbeit von Schade und Boden hervorhebt, durchaus gegen die kolloidale Natur der Harnsäurelösungen, denn diese dialysieren sehr gut.

Während nun Schade und Boden die physikalische Seite des intermediären Harnsäurekolloids genügend geklärt halten, geben sie selbst zu, daß die Frage nach der chemischen Art des Kolloids ihnen erhebliche Schwierigkeiten bereite.

Die Analysenresultate der primär entstehenden „kolloidalen“ Substanz entsprechen keiner einheitlichen Salzform und so kamen sie zur Annahme, daß es sich um eine Zusammenfügung mehr lockerer Art handeln muß, bei der die Gesetze der aequivalenten Mengen nicht maßgebend sind. Solche Verbindungen kennt die physikalische Chemie als sogenannte „Adsorptionsverbindungen“. Vergleichende Versuche mit den bekannten Adsorptionsversuchen der Kieselsäure, deren kolloidaler Charakter erwiesen ist, bringen Schade und Boden zu der Ueberzeugung, daß die intermediären Kolloide der übersättigten Harnsäurelösungen Adsorptionsverbindungen der kolloidalen Harnsäure mit dem Alkali der Lösung darstellen.

Nach diesen Versuchen mit wässrigen Harnsäurelösungen wurden solche mit Serum angestellt. Schon vor Schade und Boden hatten Roberts (47) als erster, später besonders Trenkner (48) und in jüngster Zeit H. Bechhold und J. Ziegler (49) diese Verhältnisse studiert und hatten gefunden, daß auch mit Serum übersättigte Harnsäurelösungen hergestellt werden können. Schade und Boden glauben bei diesen Versuchen die kolloidale Abscheidungsform der Harnsäure auch vermittelst des Mikroskops festgelegt und somit das Vorkommen der intermediären Kolloidform der Harnsäure auch im Serum bewiesen zu haben.

Zusammenfassend bemerken Schade und Boden, daß „die einfache Salzform des molekular- resp. iondispersen Monourats keineswegs die einzige Form sei, in der die Harnsäure im Serum vorkommen kann; daneben ist ihr innerhalb einer breiten Zone (5 mg. — 90 mg. per 100 ccm) Spielraum gegeben, in der vorstehend charakterisierten kolloidalen Form aufzutreten. Neben der mehr theoretisches Interesse bietenden Aufklärung der Lösungseigentümlichkeiten der Harnsäure dürfte den vorstehenden Versuchen auch eine praktische Bedeutung zukommen. Denn sie haben dem für die Therapie der Gicht wichtigen Problem der Löslichmachung der Harnsäure eine neue Seite abgewonnen. Es wird an Stelle des zur Zeit anscheinend als aussichtslos aufgegebenen Bestrebens, die Harnsäure innerhalb des Gebietes ihrer wahren Löslichkeit löslicher zu machen, das neue Ziel treten müssen, zu prüfen, ob durch irgendwelche Mittel die Stabilität der kolloidalen Harnsäure zu erhöhen ist."

Dem gegenüber hält Lichtwitz die Existenz kolloidaler Harnsäurelösungen noch nicht für erwiesen, obwohl die Möglichkeit, daß die Harnsäure und ihre Salze in kolloidalen Lösungen auftreten können, besteht, da ja für so viele

Stoffe, sogar für das NaCl solche Lösungszustände gefunden worden sind. Aber auch, wenn das Vorkommen kolloidaler Harnsäurelösungen im Serum nachgewiesen sein wird, glaubt Lichtwitz ihre Beziehungen zu biologischen Problemen nicht so schnell und einfach diskutieren zu dürfen, wie es Schade und Boden für ihre vermeintlich kolloidalen Lösungen getan haben.

Theorie Salecker (22).

Die Harnsäure ist im Blute ganz oder teilweise in einer Form enthalten, die sich mit unseren jetzigen Methoden nicht nachweisen läßt.

Diese Theorie unterscheidet sich von den übrigen dadurch, daß sie keine positiven Vorschläge macht. Sie erkennt die seit den Arbeiten Alfred Garrods bekannte Tatsache der Urikämie bei Gicht an, bestreitet aber die Richtigkeit der von anderen Forschern angenommenen Zustands- und Bindungsformen der Harnsäure im Blute.

Salecker's Arbeiten hatten das Ziel, eine Lücke in den bisherigen Blutuntersuchungen auf Harnsäure auszufüllen, die sich bis dahin ganz allgemein nur auf das venöse Blut ohne Berücksichtigung des arteriellen erstreckt hatten.

Die Anregung dazu gab ihm die Ueberlegung, daß das arterielle Blut Gesunder stets etwas Harnsäure enthalten müsse, da sich ja im Urin Gesunder stets Harnsäure nachweisen läßt.

Diesen Schluß hatten schon Brugsch und Schittenhelm in ihrer Arbeit über die „Stoffwechselpathologie der Gicht" gezogen und hatten den endogenen d. h. ohne Zufuhr purinhaltiger Nahrung, also im Körperstoffwechsel erzeugten Harnsäurewert des Urins als ein relatives Maß des arteriellen Harnsäuregehaltes angesehen.

Salecker konnte nun mit den bekannten analytischen Methoden, insbesondere mit der sehr exakten Kupferfällungsmethode von Krüger-Schmid weder beim Menschen noch beim Tier Harnsäure im arteriellen gesunden Blute feststellen. Um eventuell eine organische Harnsäurebindung im Sinne Minkowskis (— an Nukleinsäure — s. S. 18) zu sprengen, wurde die enteiweißte Flüssigkeit mehrere Stunden mit 3%iger Schwefelsäure gekocht; das Resultat blieb ebenso negativ.

Bei dieser Gelegenheit untersuchte Salecker auch einen an chronischer Gicht leidenden Mann und fand in 300 Kubikzentimeter arteriellen Radialisblut 15 mg. Harnsäure.

III.

Anomalien des Organismus.

Nach den hierher gehörenden Theorien sind für das Zustandekommen der gichtischen Erscheinungen verantwortlich zu machen

1. die Nieren (Garrod 1)
2. die Gewebe, zu denen auch das Blut zu rechnen ist
   a) infolge Abnahme der Alkaleszenz (Garrod 2)
   b) als Bildungsstätten der Harnsäure (Cantani)
   c) infolge erhöhten Gehaltes an Kochsalz usw. (Roberts, Mendelssohn und Strauß).

Theorie Garrod 1 (2)

Die Symptome der Gicht werden durch eine Anhäufung von Harnsäure im Blute hervorgerufen, die beim Passieren der Nieren zurückgehalten wird.

Alfred Garrod war als erster auf den glücklichen Gedanken gekommen, zur Erforschung der Gicht Blutunter-

suchungen vorzunehmen und es war ihm bekanntlich auch gelungen, zuerst den Nachweis zu erbringen, daß in der Tat im Gichtikerblut abnorme Harnsäuremengen vorhanden sind.

Seine Erklärung für die Urikämie bei Gicht war ebenso einfach wie einleuchtend: Die Niere des Gichtikers scheidet die Harnsäure nicht so schnell aus, wie sie gebildet wird; unter dem Einfluß gewisser, aber sehr verschiedener Umstände sinkt ihre Fähigkeit der Harnsäure-Elimination besonders stark. Es kommt zu Ansammlung von Harnsäure im Blute. Hat diese einen gewissen Grad erreicht, so erfolgt der Anfall: Harnsäure wird vikariierend in die Gewebe abgeschieden, wo sie später zum Teil wieder oxydiert und gelöst werden kann; das Blut aber reinigt sich von Harnsäure. Eine Zeitlang halten Harnsäurebildung und Harnsäureausscheidung wieder annähernd gleichen Schritt, bis neue Störungen der Elimination sich anbahnen.

Diese „Retentionstheorie“ konnte jedoch den wissenschaftlichen Nachprüfungen mit Hülfe verbesserter analytischer Methoden der Blutharnsäurebestimmung nicht standhalten. Insbesondere fand Magnus-Levy (7) unter zehn Fällen, in denen das Blut inner- und außerhalb des Gichtanfalles untersucht werden konnte, fünf Fälle, in denen die Blutharnsäurewerte gleich waren; in zweien war der Wert im Anfalle größer, in dreien kleiner. Magnus-Levy war auf Grund dieser Ergebnisse berechtigt, zu sagen, daß konstante Schwankungen des Harnsäuregehaltes im Sinne einer Vermehrung im Anfalle nicht vorkommen.

Ebenso zeigten die Untersuchungen von Vogel, E. Pfeiffer, His, Waldvogel usw., daß bei dem akuten Gichtparoxysmus die Harnsäureausscheidung nicht, wie Garrod angegeben hatte, vermindert, sondern normal und oft sogar nicht unerheblich vermehrt, d. h. größer ist, als sie unter physiologischen Verhältnissen gewöhnlich zu sein scheint.

Bei ihren vergleichenden Versuchen über den endogenen Blutharnsäuregehalt bei Gichtikern und Nichtgichtikern fanden Brugsch und Schittenhelm, daß bei sämtlichen Gichtikern der Harnsäuregehalt sich auf dem Niveau von etwa 0,003% hielt, während er bei einem Nierenkranken je nach dem Funktionszustande der Nieren bald einen Prozentgehalt von 0,009, bald nur Spuren von Harnsäure im Blute nachweisen konnte. Nach Brugsch und Schittenhelm spricht dieser Vergleich gegen die Annahme einer Retention durch die Nieren im gewöhnlichen Sinne bei der Gicht, weil sonst ein stetiges Anwachsen der Blutharnsäure die Folge sein müßte.

Garrod war es selbst nicht entgangen, daß auch bei einer Reihe anderer Krankheitszustände die Harnsäure im Blute reichlich vermehrt sein kann, ohne daß sich gichtische Symptome irgendwelcher Art nachweisen lassen und ohne, daß sie durch die angebliche Steigerung des Harnsäuregehaltes im Blute hervorgerufen zu werden brauchen.

Man muß berücksichtigen, daß Garrod die Harnsäurebestimmungen mit noch recht primitiven Untersuchungsmethoden — der Fadenprobe s. S. 5 — ausführte. Die Mißerfolge seiner quantitativen Harnsäurebestimmungen vermögen nicht die Verdienste zu schmälern, die sich Garrod durch seinen qualitativen Nachweis der Urikämie bei Gicht erworben hat.

Wollte man die Garrod'sche Retentionstheorie trotz der nachgewiesenen Analysenfehler zu retten suchen, so müßten meines Erachtens die Blutuntersuchungen nicht während des akuten Anfalles vorgenommen werden, sondern kurz zuvor. Es wäre wohl denkbar, daß sich der Organismus zum Beginn des Gichtanfalles von den vorher im Blut angehäuften Harnsäuremengen zu befreien versucht, so daß

der akute Anfall nicht als ein pathologischer, sondern als ein physiologisch-therapeutischer Vorgang zu betrachten wäre. Tatsächlich ist das subjektive Befinden Gichtkranker nach dem Anfalle erheblich besser als vorher.

Daß sich in der Literatur bisher noch keine entsprechenden Analysen vorfinden, mag wohl damit zusammenhängen, daß den Forschern nur Gichtkranke in und nach dem Anfalle zur Verfügung standen. Es müßte aber doch möglich sein, die Versuche auf die Zeit kurz vor dem Anfalle auszudehnen, da es ja bekanntlich eine Reihe von bestimmten Prodromalerscheinungen der Gicht gibt. Diese Vorboten des Anfalles bestehen bald in dyspeptischen Beschwerden, bald in dem Gefühl von Mattigkeit und psychischer Verstimmung, sehr häufig in ziehenden Muskelschmerzen, Wadenkrämpfen, zuweilen auch in geringen Fiebersteigerungen, verbunden mit Frost, Hitzegefühl und Schweiß.

Die Möglichkeit einer Retention der Harnsäure in der Niere hat übrigens neuerdings auch Minkowski (50) wieder ins Auge gefaßt. Er will aber die Harnsäureretention bei der Gicht nicht als einfachen Ausdruck einer allgemeinen Niereninsuffizienz aufgefaßt haben, denn es ist ja nur die Ausscheidung von Harnsäure allein, nicht auch die von anderen Harnbestandteilen bei unkomplizierter Gicht gehemmt. Minkowski nimmt hier eine Störung besonderer Art an, die ausschließlich den Vorgang der Harnsäureausscheidung betrifft und er weist auf die neuerdings gemachte Erfahrung hin, daß die sekretorische Funktion der Nieren sich gegenüber den verschiedenen im Harn erscheinenden Substanzen ganz verschieden verhalten kann. Man hat von einer verschiedenen „Dichtigkeit des Nierenfilters“ gegenüber einer bestimmten Substanz gesprochen. Wir haben aber einstweilen noch keine sicheren Beweise dafür, daß tatsächlich

die Beschaffenheit der sezernierenden Membran dabei das Ausschlaggebende ist. Wenn die Nieren hier beteiligt sind, so kann es sich nur um kompliziertere Stoffwechselvorgänge handeln, die sich in den Nierenzellen abspielen.

Vorher hatte Minkowski (17) sich das Zustandekommen einer Harnsäureretention folgendermaßen zu erklären versucht: Die sezernierenden Elemente der Nieren werden durch rein funktionelle Störungen so beeinflußt, daß sie erst bei einem höheren Gehalte des Blutes an Harnsäure imstande sind, diese aufzunehmen und mit dem Harne auszuscheiden. Nach den Untersuchungen von Spiro konnte er annehmen, daß durch gewisse Aenderungen einer sezernierenden Membran ihre „physikalische und physiologische Selektion" so modifiziert werden könne, daß es zu einer Erhöhung des „Schwellenwertes" für die auszuscheidende Substanz kommt. Auch eine andere Möglichkeit hatte Minkowski in Betracht gezogen, die durch die Untersuchungen von Burian und Schur (52) nahegelegt war. Diese Autoren glaubten nämlich folgern zu dürfen, daß das Verhältnis des im Harne ausgeschiedenen Harnsäurebruchteiles zu der Gesamtmenge der im Organismus gebildeten Harnsäure durch das Verhältnis bestimmt wird, in welchem das durch die Nieren fließende Blutquantum zu der Gesamtmenge des zirkulierenden Blutes steht. Und so dachte Minkowski daran, daß eine Steigerung der im Organismus kreisenden Harnsäuremenge durch eine Verminderung des durch die Nieren strömenden Blutquantums bedingt sein könnte.

Auch v. Noorden (53) ist der Ansicht, daß bei Gichtkranken Harnsäureretentionen vorkommen und daß diese Retentionen sehr deutlich im akuten Anfall, weniger deutlich in den anfallsfreien Intervallen von gesteigerter Harnsäureausscheidung unterbrochen werden können.

In welcher Weise erklärte sich nun Garrod die Harnsäureretention der Nieren? Eine allgemeine Funktionsstörung der Nieren kann nicht in Frage kommen, denn sonst würden sich infolge der neben der Urikämie auftretenden Urämie viel bedrohlichere Symptome bei der Gicht zeigen.

Bei tatsächlichen Erkrankungen der Nieren, vor allem bei der Schrumpfniere und während der Urämie, also bei allgemeiner Störung der Nierenfunktion tritt auch, wie Magnus-Levy, Petrén (61) und Brugsch (66) gezeigt haben, diese Retentionsurikämie auf. Es handelt sich dabei um ein zeitweiliges Zurückhalten der Harnsäure wie anderer Stoffwechselschlacken im Körper, weil sie von der insuffizienten Niere nicht mehr prompt ausgeschieden werden.

Bei der rein gichtischen Urikämie könnte es sich also nur um ein elektives Versagen der Nierenfunktion in Bezug auf die im Blute kreisende Harnsäure handeln.

Muß dieses elektive Versagen der Nieren durch irgend welche pathologischen Veränderungen der Nieren begründet sein?

Es gibt eine Form der Gicht, die Ebstein (14) im Gegensatz zur Gelenkgicht die Nierengicht nennt. Diese ist seltener und bedroht das Leben frühzeitiger als die Gelenkgicht.

Bei der Nierengicht liegt wirklich eine krankhafte Affektion der Nieren vor, aber bei der viel häufiger vorkommenden Gelenkgicht brauchen die Nieren nicht erkrankt zu sein; erst in vorgerückten Stadien des gichtischen Prozesses, wenn auch andere innere Organe ergriffen werden, pflegt die Niere in derselben Weise zu erkranken, wie bei der Nierengicht. Garrod hat selbst angegeben, daß er bei drei tödlich verlaufenen Fällen von Gicht keine deutlichen Veränderungen der Nieren gefunden habe. Er nahm an, daß die Nieren

zuerst vielleicht nur funktionell und erst später in ihrer Struktur geschädigt werden. Er sah in der als Ursache der Gichtparoxysmen generell angenommenen Harnsäurestauung nur die Folge einer funktionellen Nierenstörung, eines plötzlichen Nachlassens der harnsäureausscheidenden Kraft der Nieren. Er hielt es für möglich, daß ein solcher Nachlaß der Nierenfunktion sich als Folge der mannigfachsten allgemeinen Störungen entwickeln könne, so z. B. infolge von traumatischen Einflüssen, ja sogar nach Gemütsbewegungen.

Auch v. Noorden denkt an eine Niereninsuffizienz eigener Art ohne anatomisches Merkmal. Solche Funktionsstörungen ohne anatomischen Befund sind uns heute geläufig; man braucht nur an die Pankreasfunktion beim Diabetes zu erinnern.

Theorie Garrod 2 (2).

Die Abnahme der Alkaleszenz des Blutes ist die Ursache des Auskristallisierens der Harnsäure bei der Gicht.

Diese Theorie steht im Einklang mit der lange bekannten, aber wissenschaftlich bis zum heutigen Tage noch nicht begründeten klinischen Erfahrung, daß innerlicher Gebrauch von Alkalien ein vorzügliches Heilmittel bei Gicht ist.

Garrod erklärte sich den Vorgang durch die Annahme eines leicht löslichen, im Blute kreisenden Dinatriumurats, das bei der Gicht infolge einer pathologischen Abnahme der Blutalkaleszenz in das schwerer lösliche Mononatriumurat umgewandelt würde.

Das hypothetische neutrale Dinatriumurat von der Formel $C_5H_2N_4O_3.Na_2$ kann jedoch im kohlensäurehaltigen Blute nicht bestehen, sondern wird durch die Kohlensäure sofort

in Mononatriumurat $C_5H_3N_4O_3.Na$ umgesetzt. Außerdem würde nach den physikochemischen Gesetzen eine Abnahme der Alkaleszenz nicht eine Abscheidung dieses Salzes fördern, sondern im Gegenteil erschweren.

Die günstige Wirkung der alkalischen Mineralwässer läßt sich vielleicht ganz zwanglos durch die Anregung auf den allgemeinen Stoffwechsel, die Förderung der Nierensekretion, die Beseitigung von Magenkatarrhen usw. erklären.

An eine pathologische Verminderung der Blutalkaleszenz denkt auch Pfeiffer (54). Nach ihm soll diese die Uratablagerung veranlassen; wenn dann zu gewissen Zeiten die Blutalkaleszenz wieder steigt, soll Harnsäure in den Depots aufgelöst werden; die gelösten Urate sollen dann die lokale Entzündung, den Gichtanfall auslösen.

Während Garrod keine eigenen Versuche angestellt hatte, um seine Theorie zu begründen, wurden von Magnus-Levy Alkaleszenzbestimmungen an 16 Gichtikern vorgenommen und bei den meisten derselben anfallsfreie Zeiten mit solchen der Attacke verglichen. Magnus-Levy konnte die Garrod'sche Abnahme der Alkaleszenz des Gichtikerblutes nicht bestätigen.

Einzelne Autoren haben sogar eine Erhöhung der Blutalkaleszenz bei Gichtikern gefunden. — Pfeiffer (55) bei akuter, Jeffries (56) sowie Drouin (57) bei chronischer Gicht. — Auch Strauss (58) fand in drei Fällen von Gicht in der anfallsfreien Zeit annähernd normale, eher etwas hohe Werte für die Blutalkaleszenz.

Erwies sich somit die Annahme als hinfällig, daß eine verminderte Alkaleszenz des Blutes bei der Gicht ein geringeres Lösungsvermögen desselben für die Harnsäure bedingen könnte, so haben die sehr bemerkenswerten Untersuchungen von Klemperer ergeben, daß das Blut der

Gichtiker überhaupt nicht mit Harnsäure übersättigt ist, vielmehr noch beträchtliche Mengen von Harnsäure zu lösen vermag.

Während in 100 Kubikzentimeter Blutserum eines Gesunden 0,166 — 0,171 — 0,174 Gramm Harnsäure löslich waren, vermochte die gleiche Menge Blutserum von Gichtkranken noch 0,126 — 0,14 — 0,18 Gramm Harnsäure aufzunehmen.

Bemerkenswert ist auch der Hinweis v. Noorden's, daß bei der einzigen Krankheit, die unbestritten lange Zeit mit herabgesetzter Blutalkaleszenz einhergeht — beim schweren Diabetes mellitus — Uratniederschläge niemals vorkommen, obwohl gerade hier wegen reichlicher Fleischnahrung und ferner wegen der den schweren Diabetes so häufig begleitenden Erkrankung der Nieren, nach dieser Theorie die denkbar günstigsten Bedingungen für Harnsäureausfall gegeben wäre.

In jüngster Zeit wurden von Ehrmann und Wolff (59) mit den Methoden der physikalischen Chemie tatsächlich Abnahmen der Alkaleszenz des Gichtikerblutes festgestellt. Sie fanden als eines der Ergebnisse ihrer Arbeit über das Blutserum bei Gichtikern, daß die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes von Gichtikern in manchen Fällen erheblich höher sei als die von normalen und selbst als die von Diabetikern mit komatösen Symptomen, und daß daher zweifellos eine Alkaleszenzabnahme des Blutes bei der Gicht vorkommen könne.

Zu einem anderen Ergebnis kommt Rolly (67) bei seinen Untersuchungen über den Grad der Blutalkaleszenz bei Gesunden und Kranken. Auch er benutzte die modernsten Methoden der physikalischen Chemie zu seinen Bestimmungen, die genauere Werte als die gasometrischen oder titrimetri-

schen Methoden lieferten. Bei drei untersuchten Gichtkranken konnten keine Erniedrigungen konstatiert werden, in einem Falle zeigte sich sogar eine erhöhte Alkaleszenz. Rolly zieht aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß „die Ausscheidung der Urate im Körper überhaupt nicht von der allgemeinen Alkaleszenz des Blutes abhängig ist."

Theorie Cantani (23).

Bei dem Entstehen der Gicht ist das Bindegewebe aktiv beteiligt; die Harnsäure wird im Knorpel und im periartikulären Gewebe (Ligamenten, Sehnen usw.) gebildet.

Dieser Theorie steht Senator's Ansicht nahe, daß im Knorpelgewebe wenigstens ein Teil der Harnsäure gebildet würde; er sagt wörtlich folgendes: „Daß bei der Gicht die Ablagerung zuerst und mit Vorliebe im Knorpelgewebe, also in nicht eigentliche Blutgefäße führenden Teilen stattfindet, ist wohl daraus zu erklären, daß mindestens ein Teil der Harnsäure höchstwahrscheinlich in den Geweben selbst erzeugt und zunächst in die Lymphe abgeführt wird; dann vielleicht auch daraus, daß diese letztere ein geringeres Lösungsvermögen als die Blutflüssigkeit selbst hat."

Dagegen ist Ebstein der Meinung, daß im Knorpel selbst und im Bindegewebe überhaupt keine Harnsäure erzeugt wird. Ebstein schließt sich der Ansicht Bartel's (60) an, welche dieser folgendermaßen formuliert: „Wenn überhaupt gewisse Gewebe als die Ursprungsstätten der Harnsäure im menschlichen Körper angesehen werden sollen, so würde es mir wahrscheinlicher erscheinen, daß es diejenigen sein müßten, in denen der Stoffwechsel und folglich auch die Oxydation am wenigsten energisch vor sich geht, also Knorpel- und fibröses Gewebe, in denen, wegen des gänz-

lichen Mangels an Blutgefäßen oder deren spärlicher Verteilung mit weiten Zwischenräumen zwischen den Kapillaren, die Ernährungsflüssigkeit sehr langsam erneuert wird. In diesen Geweben bilden sich bei der pathologischen Anhäufung von Harnsäure im Blut, bei der Gicht vorzugsweise, die Niederschläge von harnsauren Salzen.“ Damit ist freilich durchaus nicht gesagt, daß diese Substanzen auch in diesen Geweben entstehen müssen, nur sind hier die Bedingungen zu ihrer Ausscheidung aus der Ernährungsflüssigkeit, welche sie aus dem Blute mitbringt, günstiger als in den meisten anderen, eben weil die Bewegung jener Flüssigkeit in Knorpeln und fibrösen Geweben notwendigerweise eine sehr verzögerte sein muß.“

Ebstein sieht das Knorpelgewebe, ebenso wie die übrigen Bindesubstanzen, lediglich als Leitungsbahnen für die Säfte, aber nicht als selbsttätige Werkstätten des tierischen Stoffwechsels an. Er glaubt nicht, daß Geweben mit so geringem Flüssigkeitswechsel so gewichtige Funktionen im tierischen Stoffwechsel anvertraut sind.

Wie gelangt dann aber die an anderer Stelle gebildete Harnsäure in das doch blutgefäßlose Knorpelgewebe hinein?

Ebstein nimmt an, daß die harnsauren Verbindungen dem Knorpel mit dem Ernährungsmaterial vom angrenzenden Knochen aus zugeführt werden und er weist zur Begründung darauf hin, daß auch im Knochenmark gelegentlich Uratknoten gefunden worden sind.

Theorie Umber (24).

Es besteht eine gesteigerte Affinität der Gewebe zur Harnsäure, wodurch eine Retention der Harnsäure bedingt wird.

Zu den Geweben rechnet Umber auch die „flüssigen“ Gewebe Blut und Lymphe.

Neben der Retention wäre nach Umber auch eine Störung des fermentativen Prozesses im Sinne der Theorie von Brugsch und Schittenhelm, s. S. 11, und damit im Zusammenhang eine Schädigung des Harnsäureabbaues denkbar.

Die Tatsache, daß sich der Knorpel als eine Prädilektionsstelle für die uratischen Ablagerungen erweist, dürfte auf die Aufstellung der Umber'schen Theorie nicht ohne Einfluß gewesen sein. Daß der Knorpel schon normalerweise ein besonders begieriges Absorptionsvermögen gegenüber der Harnsäure besitzt, konnte Almagia (41) experimentell zeigen. Er versetzte Harnsäurelösungen mit Pferdeknorpel und bemerkte nach längerem Stehenlassen eine Abnahme der Konzentration der Harnsäurelösung.

Brugsch und Citron (42) konnten diese Versuchsergebnisse vollständig und zwar auch für menschlichen Knorpel bestätigen und die vom Knorpel aufgenommene Harnsäure durch Aufschließen mit Schwefelsäure aus dem Knorpel wieder gewinnen.

Warum schlägt sich aber die Harnsäure gerade in den Knorpeln nieder und nicht in anderen Organen? Darauf geben Brugsch und Schittenhelm die Antwort, indem sie bemerken, daß die Harnsäure sich zwar auch in anderen Organen, Leber, Niere, Muskulatur usw. ablagern kann, aber daß sie selbstverständlich lieber da liegen bleibe, wo keine urikolytischen Fermente vorhanden sind.

Nach Hirschstein gibt es auch beim normalen Menschen und zwar in der Nachtzeit eine physiologische Retention der Harnsäure in den Geweben, die durch eine nachfolgende kompensatorische Mehrausscheidung in den Morgenstunden wieder ausgeglichen wird.

Theorie Roberts (19), Mendelsohn (25) und Strauss (26).

Die Urate werden infolge eines abnorm hohen Gehalts der Gewebe an Kochsalz oder an Stoffwechselschlacken verschiedener Art in den Geweben niedergeschlagen.

Roberts (19) fand, daß in Blutserum gelöste Harnsäure sich schneller abschied, wenn dem Serum Chlornatrium zugesetzt wurde. Er glaubte daher die Ablagerung der Harnsäure in den Gelenken auf den besonderen Reichtum der Synovia und des Knorpelgewebes an Natronsalzen beziehen zu müssen. Auch Mendelsohn (25) machte darauf aufmerksam, daß Harnsäure und harnsaure Salze aus ihren Lösungen durch Chloralkalien ausgefällt werden können. Diese Beobachtungen stehen sehr gut im Einklang mit den neuen physikalisch-chemischen Theorien der Lösungen und der gegenseitigen Beeinflußung der verschiedenen in einer Lösung enthaltenen Salze. Minkowski (17) bezweifelt, daß die im Blute enthaltene Chlornatriummenge ausreicht, um ein Aussalzen der Urate zu bewirken und er weist darauf hin, daß der Salzgehalt des Blutes sehr konstant ist.

Auch W. His (62) und Th. Paul (45), G. Klemperer (63), v. Loghem u. a. hatten gezeigt, daß die Lösbarkeit der Urate in hohem Maße von der molekularen Konzentration des Lösungsmittels abhängig ist. Dies berechtigt aber nach v. Noorden (53) nicht zu weittragenden Schlüssen. Selbst wenn in gichtischen Herden molekulare Konzentrationen nachgewiesen wären, die in vitro die Urate aus wässrigen Lösungen aussalzen, — was übrigens nicht der Fall ist — so würde der molekularen Konzentration in der kolloidalen Beschaffenheit der Gewebsflüssigkeit ein starkes und seiner Größe nach einstweilen völlig unbekanntes Gegengewicht entstehen.

Uebrigens fand Strauss (26) in zwei Fällen die molekulare Konzentration des Blutserums normal; die Gefrierpunktsbestimmungen ergaben Erniedrigungen von 0,54° und 0,55° C. In einem anderen Falle war aber die Konzentration erhöht; die Gefrierpunktserniedrigung betrug 0,75° C. Aehnliche Resultate erhielt Waldvogel (64).

IV.

Toxische Wirkungen der Harnsäure.

Theorie Ebstein (14).

Die Harnsäure ist das typische Gift bei der menschlichen Gicht. Sie dringt in flüssiger Form als saures harnsaures Salz in die Gewebe, bringt diese zur Nekrose und kristallisiert in den abgestorbenen Gewebepartien als neutrales Urat aus.

Ebstein hält die Gewebsnekrose für etwas durchaus Wesentliches beim gichtischen Prozeß; für ihn bildet sie das Charakteristische des gichtischen Prozesses: Gewebsnekrose plus Uratablagerung in kristallisierter Form. Nur da, wo man beide vereinigt findet, darf man nach ihm von einem fertigen Gichtherde sprechen.

Die Gewebsnekrose ist nach Ebstein aber außerdem das Primäre, die Uratablagerung das Sekundäre.

Diese Ansicht begründet er mit dem Hinweis darauf, daß histologische Untersuchungen mit Uratmassen gefüllter Gewebeteile niemals etwas von der kristallinischen Natur der Harnsäure zeigten, die sich dann bemerkbar machen müßte, wenn das Auskristallisieren der Harnsäure im gesunden Gewebe erfolgte. Dieser Anschauung tritt vor allem Minkowski (17) entgegen.

Er verweist auf die Untersuchungen Riehl's (65), der

zu dem Schlusse gekommen war, daß die Nekrose im Gichtknoten erst sekundär auftrete.

Auch unterliegt es nach Minkowski keinem Zweifel, daß die Entstehung von Uratablagerungen in den Geweben durchaus nicht an die akute gichtische Enzündung gebunden ist; es beweisen dies vor allem auch die Befunde von kristallinischen Uratablagerungen in den Gelenken in solchen Fällen von Granularatrophie der Nieren, in welchen bei Lebzeiten niemals Gichtanfälle aufgetreten waren.

Ebstein glaubt in dem Ausfall folgenden interessanten Experimentes einen Beweis für die Richtigkeit seiner Annahme zu finden: Wenn man Hähnen die Harnleiter unterbindet, so entstehen weder Nekroseherde noch typisch angeordnete Ablagerungen von Uratnadeln in dem Nierengewebe. Wenn man aber, ohne die Harnleiter der Hähne zu unterbinden, den Tieren lediglich chromsaure Salze subkutan einverleibt, so entsteht beides: Gewebsnekrose der Nieren in gewissen umschriebenen Herden sowie typisch angeordnete, aus Uratnadeln bestehende Kristallmassen.

Ebstein legt dieses Versuchsresultat so aus, daß die durch die Chromsäure veranlaßte Nierennekrose als der primäre Prozeß zu bezeichnen ist, welcher als sekundären Vorgang das Auftreten der Uratkristalle in Nadelform zur Folge hat.

Dann muß man logischerweise auch annehmen können, daß die Gewebsnekrose bei der Gicht garnicht unbedingt durch die Harnsäure herbeigeführt zu sein braucht, sondern daß auch andere Schädlichkeiten, welche Gewebsnekrose zu veranlassen im stande sind, z. B. Bakterien oder anderen mikroparasitären Krankheitserregern entstammende Gifte, die Ausscheidung der Harnsäure in der für die Gicht typischen Form hervorrufen können.

Nach v. Noorden sprechen klinische Tatsachen gegen die Ebstein'sche Annahme. Oft wachsen Tophi ohne jede Reaktion; sie reichen oft mit ihren Ausläufern in völlig gesundes Gewebe hinein.

v. Noorden ist im Zweifel, ob die Nekrose in gichtischen Tophi überhaupt eine so große Rolle spielt; er glaubt, daß es sich mehr um eine sekundäre Druckatrophie, durch die Konkremente veranlaßt, als um Gewebstod handelt.

Schluß.

Die relativ große Zahl der im Vorliegenden aufgeführten Theorien über die Beziehungen der Urikämie zur Gicht deutet schon darauf hin, daß keine von ihnen eine Lösung des Problems gebracht hat.

Minkowski (50) weist übrigens mit Recht darauf hin, daß die verschiedenen Hypothesen über das Wesen der gichtischen Störung sich durchaus nicht gegenseitig ausschließen müssen, sondern, daß sie sich sehr wohl ergänzen können. Wenn z. B. Minkowski in seiner Theorie an Anomalien bei dem Abbau der Nukleinsäure gedacht und Brugsch und Schittenhelm eine Minderwertigkeit der bei dem Nukleinabbau beteiligten Fermente als das Wesentliche bei der Gicht betrachtet hat, wenn andere Forscher besondere Funktionsstörungen in den Nieren, der Leber oder anderen Organen angenommen haben, und wieder andere nur Aenderungen in den Löslichkeitsverhältnissen der Harnsäure ins Auge fassen, so könnte vielleicht folgende, alle vorstehenden Theorien umfassende Erklärung in Frage kommen: Es können sich Funktionsstörungen bestimmter Organe in einer mangelhaften Produktion von Fermenten äußern, durch welche die chemischen Vorgänge beim Abbau der Nukleine so verändert werden, daß schließlich auch die Lösungsbedingungen der Harnsäure sich abnorm gestalten müssen.

Sämtliche aufgestellten Theorien gehen gemeinsam von der Voraussetzung aus, daß erstens das Gichtikerblut übernormale Harnsäuremengen enthält — und das ist wohl seit

Garrod erwiesene Tatsache — und zweitens, daß in der Urikämie die Ursache der gichtischen Störungen zu suchen sei. Letztere Annahme ist noch eine recht willkürliche; es gibt doch zu Bedenken Veranlassung, daß die Urikämie auch bei einer ganzen Reihe anderer Erkrankungen festgestellt werden konnte.

Vielleicht ist die gemeinsame Voraussetzung insofern nicht ganz richtig, als die Urikämie nicht als die Ursache, sondern als eine Begleiterscheinung, ein Symptom der Gicht aufzufassen sein wird. Wie wir beim Diabetes die Zuckerausscheidung nur als die Aeußerung eines abnormen Ablaufs gewisser Stoffwechselvorgänge betrachten, die den Kohlehydratumsatz betreffen und die abnorme Gestaltung dieser Vorgänge aber auf komplizierte, in ihrem Wesen uns noch unbekannte Stoffwechselprozesse zurückführen, so müssen wir bei der Gicht wahrscheinlich mit ähnlichen, vielleicht noch weit komplizierteren Vorgängen rechnen.

Beim Diabetes liegen die Verhältnisse noch etwas günstiger, da wir über die chemischen Vorgänge des Kohlehydratumsatzes besser unterrichtet sind. Bei der Gicht fehlen uns leider noch die Kenntnisse über die Art und über den Ort der Harnsäurebildung im menschlichen Organismus.

So können wir heute auf die Frage nach der Aetiologie der Gicht und speziell auf die im Vorliegenden erörterte Frage nach den Beziehungen der Urikämie zur Gicht nur resigniert antworten: „Ignoramus.“

Literatur.

1. **Wollaston,** On gouty and urinary concretions. Philosoph. Transactions, 1797.
2. **Garrod, Alfred Baring,** Die Natur und Behandlung der Gicht. Deutsch von Eisenmann, Würzburg 1861.
3. **Weintraud A.,** Deutsche medizinische Wochenschrift 1895.
4. **Bloch,** Verein für innere Medizin. 1. Juli 1895.
5. **Linser** und **Sick,** Deutsches Archiv für klin. Medizin 1907, Bd. 88
6. **Wiechowski,** Wiener klinische Wochenschrift 1912.
7. **Magnus-Levy,** Zeitschrift für klinische Medizin Bd. 36, Seite 372.
8. **Linser** und **Sick,** Deutsches Archiv für klin. Medizin 1907, Bd. 89.
9. **Fischer Emil,** Synthesen in der Puringruppe. Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft, 1899, Bd. 32.
10. **Brugsch** und **Schittenhelm,** Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zeitschrift f. experimentelle Pathologie u. Therapie, Bd. 4, 5 u. 6.
11. **Gudzent F.,** Radium und Stoffwechsel, Medizinische Klinik 1910, Nr. 42.
12. **Klonka H.,** Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1905, Bd. 2.
13. **Scudamore,** Natur und Heilung der Gicht. Deutsch von Hesse. Halle 1819.
14. **Ebstein W.,** Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1906.
15. **Spitzer W.,** Archiv für Physiologie 1899, Bd. 76, Seite 192.
16. **Wiener H.,** Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmak. 1899, Bd. 42, Seite 373.
17. **Minkowski, O.,** Die Gicht. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. 7. Bd., 2. Hälfte.
18. **Charcot,** Leçons sur les maladies du foie et des reins. Paris 1888.
19. **Roberts Sir William,** On the chemistry and therapeutics of uric acid gravel and gout. London 1892.
20. **Gudzent F.,** Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 56, 60 und 63.
21. **Schade** und **Boden,** Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 83.
22. **Salecker P.,** Verhandlungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Aerzte, Cöln, Sept. 1908.
23. **Cantani,** Spezielle Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten. Deutsch von Hahn. Berlin 1880.

24. **Umber,** Zur Pathologie und Therapie der Gicht. Therapie der Gegenwart 1909.
25. **Mendelsohn M.,** Deutsche medizinische Wochenschrift 1895, Nr. 18.
26. **Strauß M.,** Berliner klinische Wochenschrift 1896. Zeitschrift für klinische Medizin 1896.
27. **Frey E.,** Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1905, Bd. 2.
28. **Abderhalden** und **Schittenhelm,** Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1905, Bd. 2.
29. **Ignatowski O.,** Zeitschrift für physiologische Chemie. 1904, Bd. 42.
30. **Wiechowski,** Hofmeisters Beiträge Bd. IX.
31. **Hirschstein,** Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 4, 1907.
32. **Wohlgemuth,** Biochemische Zeitschrift 1906, Bd. I.
33. **Paul** und **His,** Zeitschrift für physiologische Chemie 1900, Bd. 31.
34. **Goto M.,** Zeitschrift für physiologische Chemie 1900, Bd. 30.
35. **Kossel A.,** Zentralblatt f. die medizinische Wissenschaft 1893, Bd. 31.
36. **Schittenhelm** und **Bendix,** Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, Nr. 32.
37. **Weintraud W.,** Wiener klinische Rundschau 1896, Nr. 1 und 2.
38. **Bloch B.,** Archiv für klinische Medizin, Bd. 83, Seite 499.
39. **Soetbeer F.,** Zeitschrift für physiologische Chemie, 1903, Bd. 40, Seite 25.
40. **Brugsch,** Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 6, 1909.
41. **Almagia M.,** Hofmeisters Beiträge, Bd. 7.
42. **Brugsch** und **Citron,** Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 5.
43. **Lipowitz,** Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 38.
44. **Vicario,** Journal de Pharmacie et de Chimie (6) Bd. 15.
45. **His** und **Paul,** Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 31.
46. **Lichtwitz,** Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 84.
47. **Roberts,** Brit. med. Journ. 1892.
48. **Trenkner,** Zentralblatt für innere Medizin, Bd. 25, 1904.
49. **Bechhold** und **Ziegler,** Biochemische Zeitschrift, Bd. 20 und 24.
50. **Minkowski,** Medizinische Klinik 1913, Nr. 20.
51. **Spiro,** Ueber physikalische und physiologische Selektion. Habilitationsschrift, 1897.
52. **Burian** und **Schur,** Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie 1900, Bd. 80 und 87.
53. **v. Noorden,** Handbuch d. Pathologie d. Stoffwechsels, 1907, II. Bd.
54. **Pfeiffer,** Berliner klinsche Wochenschrift 1892, 1896.

55. **Pfeiffer,** Die Gicht. Seite 42. Wiesbaden 1891.
56. **Jeffries,** The Reaction of the blood. The Boston med. surg. Journ 120, 1889.
57. **Drouin,** Hémoalcalimétrie p. 169, Paris 1892.
58. **Strauß,** Zeitschrift für klinische Medizin 1899, Bd. 30.
59. **Ehrmann** und **Wolff,** Münchener medizinische Wochenschrift, 1913, Nr. 38.
60. **Bartels,** Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1886, Bd. I.
61. **Petrén,** Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmak., Bd. 41, Seite 265.
62. **His,** Verhandlungen d. Kongr. für innere Medizin, 18, 1900.
63. **Klemperer,** Zeitschrift für diät. Therapie 5, 1901.
64. **Waldvogel,** Zentralblatt für Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh. 1902.
65. **Riehl,** Wiener klinische Wochenschrift 1897, X. Nr. 34.
66. **Brugsch,** Medizinische Klinik 1906.
67. **Rolly,** Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 1913, Seite 682.

Lebenslauf.

Ich, Isidor Bernfeld wurde am 9. November 1872 als Sohn des Kaufmanns Emanuel Bernfeld in Leipzig geboren. Nachdem ich den Elementarunterricht in der Körnerschen Privatschule erhalten hatte, besuchte ich das Thomas-Gymnasium, das ich Ostern 1892 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um mich dem Studium der Chemie zu widmen.

Das Sommersemester 1892 verbrachte ich zur Erweiterung meiner französischen Sprachkenntnisse in Genf. Vom Herbst 1892 ab diente ich als Einjährig-Freiwilliger im hiesigen 8 Kgl. Sächs. Infanterie-Rgt. No. 107. Im weiteren Verlaufe meiner Dienstzeit erhielt ich die Landwehrdienstauszeichnung II. Klasse.

Nach meiner Rückkehr aus Genf hatte ich mich in der philosophischen Fakultät der hiesigen Universität immatrikulieren lassen und studierte unter Ostwalds Leitung Chemie. Meine chemischen Arbeiten schloß ich im Oktober 1897 mit der philosophischen Doktorprüfung vor den Herren Ostwald, Wiedemann und Credner mit dem Praedikat „summa cum laude“ ab. Das Thema meiner Dissertation lautete: „Studien über Schwefelmetallelektroden“

Nachdem ich mich noch ein halbes Semester an der technischen Hochschule in Charlottenburg mit elektrochemischen Arbeiten beschäftigt hatte, war ich 3 Jahre als Assistent im elektrochemischen Laboratorium der Firma Siemens & Halske A.-G., Charlottenburg tätig.

Im Jahre 1903 gründete ich die chemische Fabrik Dr. J. Bernfeld & Co. in Leipzig-Plagwitz, die ich auch jetzt noch besitze.

Im Herbst 1910 ließ ich mich in der medizinischen Fakultät der hiesigen Universität immatrikulieren und bestand im Februar 1912 die ärztliche Vorprüfung. Da mir von dem Kgl. Sächs. Ministerium des Kultus und öffentlichen Unterrichts 3 Semester meines früheren Studiums angerechnet wurden, konnte ich mich schon im März 1914, also nach nur 7 semestrigem medizinischen Studium zur ärztlichen Prüfung melden, die ich am 16. Juni 1914 mit der Zensur 1 bestand.